

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 119

TRAVAIL du LABORATOIRE de PHARMACIE de la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE

Contribution à l'Etude
de l'Halogénéation
de quelques Corps Aromatiques
par le
Mélange Hydracide-Eau oxygénée

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

le 30 Juin 1927

PAR

Jean DINET

Licencié ès Sciences

Ex-Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Lyon

Diplômé de bactériologie de l'Université

né le 21 Juillet 1904 à ROANNE (Loire)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1927

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'HALOGENA-
TION DE QUELQUES CORPS AROMATIQUES
PAR LE MELANGE HYDRACIDE-EAU OXY-
GENEE.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 119

TRAVAIL du LABORATOIRE de PHARMACIE de la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE

Contribution à l'Etude
de l'Halogénéation
de quelques Corps Aromatiques
par le
Mélange Hydracide-Eau oxygénée

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

le 30 Juin 1927

PAR

Jean DINET

Licencié ès Sciences

Ex-Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Lyon

Diplômé de bactériologie de l'Université

né le 21 Juillet 1904 à ROANNE (Loire)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1927

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire M. L. HUGOUNENQ,
Doyen M. J. LEPINE.
Assesseur M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. BARD
Cliniques chirurgicales	PIC
	TIXIER
	BERARD
Clinique obstétricale et Accouchements.....	X.
Clinique ophtalmologique	ROLLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	NICOLAS
Clinique neurologique et psychiatrique	LEPINE (J.)
Clinique des maladies des enfants.....	MOURIQUAND
Clinique des maladies des femmes.....	VILLARD
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	LANNOIS
Clinique des maladies des voies urinales.....	ROCHET
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....	NOVE-JOSSERAND
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	CLUZET
Chimie biologique et médicale	HUGOUNENQ
Chimie organique et Toxicologie	MOREL
Matière médicale et Botanique	BRETIN
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	GUIART
Anatomie	LATARJET
Histologie	POLICARD
Physiologie	DOYON
Pathologie interne	COLLET
Pathologie et Thérapeutiques générales	CADE
Anatomie pathologique	PAVIOT
Chirurgie opératoire	PATEL
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....	ARLOING (F.)
Médecine légale	ETIENNE-MARTIN
Hygiène	COURMONT (P.)
Thérapeutique, hydrologie et climatologie	SAVY
Pharmacie,	LEULIER

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
— — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
— — Chimie minérale	BARRAL
— — Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER.
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN	ROUBIER	DUNET	DUFOURT.
TRILLAT	FAVRE	CHALIER (André)	DUMAS.
SARVONAT	BONNET	CHALIER (Joseph)	GABRIELLE.
FLORENCE (G.)	RHENTER	NOEL	MANCEAU.
ROCHAIX	MAZEL	CHEVALLIER.	MARTIN (Joseph).
CORDIER (V.)	SANTY	DEVIC.	ROCHET (Ph.).
			WERTHEIMER.

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. MOREL, président ; BRETIN, assesseur

BARRAL et FLORENCE agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

**Sa vie de travail et de sacrifice, sa
haute conscience professionnelle sont
pour nous de précieux exemples. Nous
lui dédions ce modeste travail,**

A TOUS LES MIENS

Bien faible témoignage de notre
grande affection et de notre profonde
reconnaissance.

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEULIER

Professeur de Pharmacie chimique et galénique
Chevalier de la Légion d'honneur

A MES JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. MOREL

Professeur de Chimie organique et Toxicologie
Chevalier de la Légion d'honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. BARRAL

Professeur de Chimie minérale et analytique
Chevalier de la Légion d'honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ G. FLORENCE

Chevalier de la Légion d'honneur

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'HALOGENATION DE QUELQUES CORPS AROMATIQUES PAR LE MELANGE HYDRACIDE-EAU OXYGENEE.

Avant-Propos

Au jour venu de dire un adieu définitif à la période heureuse de nos études, qu'il nous soit permis d'apporter l'humble tribut de notre profonde reconnaissance à nos Maîtres de la Faculté qui ne cessèrent de nous témoigner leur intérêt et leur bienveillance.

Après nous avoir inspiré le sujet de notre thèse, M. le professeur Leulier a bien voulu nous admettre dans son laboratoire et nous éclairer de sa haute expérience. Nous le prions d'agréer nos plus vifs remerciements pour l'affabilité et les conseils qu'il nous prodigua pendant tout le cours de nos recherches.

MM. les Professeurs Morel et Barral, M. le Professeur agrégé G. Florence nous ont fait l'honneur d'accepter de faire partie de notre jury de thèse. C'est pour nous un plaisir que de leur exprimer, ainsi qu'à tous nos Maîtres de la Faculté de Médecine et de Pharmacie, et de la Faculté des Sciences, nos sentiments de vive gratitude pour tout ce que nous leur devons.

Nous tenons à remercier MM. Métroz et Chambon, pharmaciens en chef des Hôpitaux, qui pendant notre internat facilitèrent notre tâche et nous aidèrent de leurs conseils, et qu'il nous soit permis de rendre le même hommage à M. le Docteur Gallavardin, au service duquel nous étions attaché et qui nous réserva toujours le plus bienveillant accueil.

Enfin, que nos parents et amis reçoivent avec l'hommage de notre thèse, celui de nos sentiments très cordiaux et reconnaissants.

Introduction

Les dérivés halogénés des corps aromatiques peuvent se préparer de différentes manières (17 et 58). Pour les dérivés bromés et chlorés, la substitution de l'halogène à l'hydrogène du noyau aromatique se fait par action directe de l'halogène, par action directe en présence d'un catalyseur approprié ou par des agents d'halogénéation spéciaux. Quant à l'iode, sa substitution est plus difficile : elle se fait à 200° en présence d'acide iodique qui empêche l'action réductrice de l'acide iodhydrique en le détruisant au fur et à mesure de sa formation.

Pour chlorer un corps aromatique, on peut faire agir soit le chlore gazeux, soit le chlore naissant obtenu par action de l'acide chlorhydrique sur divers oxydants (MnO^2 , ClO^3K , $\text{Cr}^2\text{O}^7\text{K}^2$), ou bien on combine à l'action du chlore celle de la chaleur ou de la lumière, ou celle d'agents catalysants (iode, pentachlorure d'antimoine, de phosphore, perchlorure de fer, chlorure d'aluminium, aluminium, etc...); on peut enfin faire agir des composés chlorés (pentachlorure d'antimoine,

de phosphore, acide hypochloreux, chlorure de sulfuryle, chlorure de carbonyle, etc...).

La bromuration se fait dans les mêmes conditions avec de très légères modifications (action du brome pur, ou dilué dans divers solvants, action du brome en présence de catalyseurs, action de dérivés bromés comme le tribromure ou le pentabromure de phosphore). Enfin, on peut employer la méthode très générale de SANDMEYER : elle consiste à transformer les carbures en dérivés nitrés, puis aminés, puis diazoïques. L'hydracide agissant sur le diazoïque en présence de poudre de cuivre comme catalyseur conduit à l'halogénure d'aryle désiré.

Ces méthodes exigent souvent des manipulations longues, délicates, et qui doivent toujours être conduites avec précaution. La méthode que nous avons employée a l'avantage d'être simple et de ne demander que peu de surveillance. Elle est basée sur une observation de LENSEN (40) qui remarqua, en 1860, que les hydracides étaient décomposés en présence d'eau oxygénée avec mise en liberté de l'halogène. Cette réaction fut étudiée de plus près en 1923 par M. le professeur LEULIER qui pensa utiliser l'halogène ainsi mis en liberté pour l'halogénéation de corps aromatiques. Il détermina dans quelles conditions se passait la réaction et parvint à fixer le brome et le chlore sur divers noyaux aromatiques. Il montra aussi que dans certains cas, en utilisant des quantités calculées de réactifs, on pouvait à volonté obtenir des dérivés plus ou moins halogénés.

Ses recherches portèrent surtout sur les phénols et les amines. Par cette méthode il obtint :

les dérivés tribromé et trichloré de la phloroglucine ;

le dérivé dibromé du paranitrophénol.

Tout récemment son élève, notre ami M. PINET, traitant des acides-phénols : les 3 acides oxybenzoïques isomères, obtint les corps suivants :

pour l'acide ortho : un dérivé mono et un dibromé, un mono et un dichloré ;

pour l'acide méta : un tribromé et un mélange de di et de trichloré ;

pour l'acide para : un mono et un dibromé, un mono et un dichloré.

En ce qui concerne les amines, si l'on opère sur la base elle-même, on a une réaction qui se complique de phénomènes d'oxydation. Il est nécessaire de bloquer au préalable le groupement fonctionnel par acétylation ou d'avoir recours aux dérivés nitrés. M. le professeur LEULIER obtint de la sorte :

des dérivés chlorés et bromés de l'ortho-, de la méta-, de la paranitraniline, de la paranitrodiméthylaniline, de la nitrotoluidine ;

un dérivé chloré de la dinitraniline.

Les amines acétylées donnent :

un dérivé bromé et chloré pour l'acétaniline et l'acétyltoluidine ;

un dérivé chloré pour la phénacétine ;

un dérivé bromé de l'acétylnaphtylamine.

Enfin, dans la catégorie des corps hétérocycliques, il obtint :

de la chloroisatine ;

une mono et une dibromoantipyrine.

Cette même réaction par contre modifie la constitution moléculaire de l'antipyrine et conduit à un corps qui aurait pour formule $C^{16}H^{14}O^3N^3Cl^2$.

Nous avons essayé d'appliquer cette méthode à quelques noyaux aromatiques à fonctions diversès.

Nous avons pu ainsi obtenir l'halogénéation de deux phénols : phénol ordinaire pour le noyau benzénique et naphтол pour le noyau naphталénique, c'est ce qui fera l'objet de la première partie de ce travail.

Puis dans la série des amines, nous avons opéré la chloruration et bromuration des deux naphtylamines isomères après avoir bloqué la fonction amine par un groupement acétyl.

Nous avons pu également fixer du brome sur la quinoléine, mais nos essais ne nous donnent encore que des composés mal définis.

Dans une dernière partie, nous traitons de la bromuration de l'acide paraminobenzoïque et de deux éthers de cet acide : le paraminobenzoate d'éthyle, ou anesthésine et le paraminobenzoate de butyle, dénommé aussi paraforme ou scuroforme.

Préliminaires

Au début de notre travail, nous indiquerons sommairement les réactifs que nous avons employés et leur composition, puis, afin d'éviter des redites, nous exposerons, en donnant quelques détails sur la réaction elle-même, la marche générale que nous avons suivie pour l'obtention des dérivés halogénés. Enfin, nous dirons comment nous avons identifié ces dérivés et dosé l'halogène.

a) Réactifs

1° HBr — à 65° Baumé. — Un dosage alcalimétrique montre que 1 cc. = 1,215 d'HBr.

2° HCl — L'HCl employé est l'HCl officinal pur. Il a une teneur en HCl de : 1 cc = 0,4343 d'HCl.

3° EAU OXYGÉNÉE :

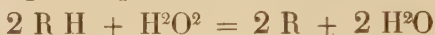
Nous avons utilisé deux eaux oxygénées de titres différents. Pour la première partie de notre travail (phénol, naphtol), le titre était de 3 gr. 23 d'H²O² pour 100 cc. : pour la seconde partie, 2 gr. 57 pour

100 cc. Dans certaines circonstances, nous avons eu recours à l'eau oxygénée à 100 vol., dite Perhydrol, renfermant 30 gr. d'H²O² pour 100.

Nous avons identifié les corps que nous nous proposons d'halogéner, surtout par la vérification de leurs points de fusion. Nous avons remarqué que ceux-ci correspondaient aux points de fusion théoriques. La plupart de ces produits provenaient du commerce : seul l'acide paraminobenzoïque a été préparé par nous.

b) Réaction

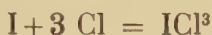
La réaction que nous avons mise en œuvre peut se schématiser par l'équation suivante :



Il est probable, toutefois, qu'à côté de cette réaction, se passent d'autres réactions secondaires. Ainsi pour E. ABEL (1), avec l'acide iodhydrique, il se formerait par action de l'acide iodhydrique sur l'eau oxygénée, les phénomènes suivants :



D'après AUGER (4), l'acide iodhydrique mis en présence de l'eau oxygénée et d'une trace d'acide chlorhydrique ou bromhydrique (0 mmg. 6 d'HCl suffisent) se trouve oxydé en iode libre et aussi en acide iodique. Cette oxydation serait précédée de la formation de bromure ou de chlorure d'iode, qui au contact de l'eau oxygénée donnerait de l'acide iodique, de l'acide chlorhydrique et de l'iode. On aurait ainsi les équations :



Enfin, l'halogène lui-même libéré au contact de l'eau se trouve modifié et E. BILLMANN et RIMBERT (12) ont pu signaler tout récemment qu'il existe la réaction réversible suivante :



et ils préparent des dérivés substitués très purs avec des rendements théoriques, à l'aide de l'acide hypobromeux.

Aussi n'est-il pas interdit de supposer que dans la réaction, le brome également, pour se fixer sur les corps à halogéner, passe à l'état d'acide hypobromeux : d'autant plus que c'était là un fait déjà indiqué par LENSEN.

Toujours est-il que la réaction est intégrale, intégrale en particulier avec l'acide iodhydrique qui est décomposé, quel que soit son degré de dilution. Malheureusement, il n'est pas possible de l'employer pratiquement, en raison de la rapidité de la décomposition. Au contraire, avec l'acide chlorhydrique et bromhydrique, on obtient des réactions beaucoup moins brutales et on peut les utiliser avec avantage. Nous nous sommes efforcé d'obtenir un dégagement lent de l'halogène pour que celui-ci se fixe au fur et à mesure de sa production sur le composé organique. Lorsque l'opération se passe dans de bonnes conditions, on n'observe pas de dégagement de chlore ou de brome.

Nous avons déterminé au préalable par le calcul, les quantités théoriques de corps à mettre en présence.

Pour une bromuration, un poids déterminé de produit à halogéner était dissous dans l'eau oxygénée, ou finement pulvérisé et mis en suspension dans l'eau oxygénée, en cas d'insolubilité. Ensuite, on ajoutait l'acide bromhydrique en quantité faiblement supérieure ($1/2$ à 1 cc.) à la quantité théorique. La quantité d'eau oxygénée était le plus souvent largement supérieure à la quantité théorique, afin d'obtenir une solution d'acide suffisamment diluée pour avoir une réaction douce et éviter autant que possible une perte d'halogène.

Pour la chloruration, nous opérions de même, mais en mettant une quantité d'eau oxygénée très légèrement supérieure à la quantité théorique et de l'acide chlorhydrique en plus grand excès : il faut en effet que la dilution de l'acide ne soit pas trop grande, car, comme l'a montré M. le Professeur LEULIER, la dilution diminue très fortement la proportion de chlore libéré. Dans les quelques cas où nous nous sommes servis de Perhydrol, nous avons toujours utilisé celui-ci pour amorcer ou activer une réaction et nous le versions par petites fractions dans les solutions chlorhydriques déjà additionnées d'eau oxygénée.

La réaction étant ainsi mise en train, l'Erlenmeyer dans lequel les produits ont été versés est agité afin d'obtenir une fixation homogène sur tous les points. Nous signalerons que dans un cas, l'addition d'acide chlorhydrique agglomérât le corps à halogéner en une masse très dure qui s'opposait ainsi à toute action chimique ultérieure. Nous avons alors fait la réaction au mortier, pulvérisé le produit dur qui s'était formé aussi finement que possible, puis reversé le mélange dans l'Erlenmeyer.

Les corps ainsi mis en présence se comportent selon les cas de différentes façons :

1° Dans la plupart des cas, la réaction se passe de la façon suivante : le contenu du ballon s'épaissit, se prend en masse; ou bien, si le corps à halogéner est soluble, il se forme un précipité au sein du liquide réactionnel. Ces phénomènes s'accompagnent d'une élévation de température sensible ; ils se produisent au bout d'un temps plus ou moins long ; quelquefois instantanée, la réaction demande parfois plusieurs jours. Dès que l'on voit la réaction terminée, ce que l'on reconnaît au dégagement de chlore ou de brome, et au changement de couleur du contenu du ballon, on recueille le précipité obtenu et on le lave à l'eau distillée, afin d'éviter des phénomènes d'oxydation qui se produiraient par un dégagement d'halogène en excès. Cette opération est poursuivie jusqu'à ce que l'eau de lavage ne précipite plus ou précipite très légèrement par le nitrate d'argent: le produit est alors mis à sécher à l'air libre. Dans quelques cas, le précipité a été essoré à la trompe sur filtre Büchner, puis mis à sécher à l'air libre comme précédemment. Enfin, on le purifie par des cristallisations dans des milieux appropriés.

2° Une réaction se produit, presque immédiate avec dégagement de l'halogène, mais celui-ci ne se fixe pas : le corps que l'on se proposait d'halogéner n'est pas modifié et on le retrouve à la fin de l'opération tel qu'on l'avait mis au début. Dans d'autres cas, c'est une oxydation qui se produit : le corps prend une série de teintes variées et donne le plus souvent un produit mal défini et huileux.

3° Enfin, dans d'autres cas, et cela seulement pour les corps solubles, aucune réaction ne se produit. Il semble que le corps qui a été mis en présence de l'eau oxygénée et de l'hydracide ait une action empêchante sur la décomposition qui se produit normalement entre ces deux éléments.

M. le Professeur LEULIER signalait ce fait pour l'hexaméthylène-tétramine qui se montrait rebelle à l'halogénéation et émettait l'hypothèse que ce corps se comportait comme un antioxydant. Il laissait réagir pendant deux jours les mélanges suivants :

Hexaméthylène-tétramine	10 gr.
HBr	10 cc.
H ² O ²	100 cc.

et :

Hexaméthylène-tétramine	10 gr.
HBr	20 cc.
H ² O ²	100 cc.

Une odeur de formol se développait et la liqueur restait limpide. Evaporée, puis précipitée par l'alcool, elle laissait un résidu de bromhydrate d'hexaméthylène-tétramine.

Nous avons cherché à déterminer si, dans ce cas, il ne se passait vraiment aucune réaction, ou bien si une réaction se produisait très lente ou très limitée.

Le corps à pouvoir empêchant choisi fut le phénol, qui, après quelques essais sommaires, semblait se montrer rebelle à l'halogénéation. Un dosage alcalimétrique, pratiqué à des intervalles réguliers, nous montrait si le taux de l'hydracide diminuait et nous fixait ainsi sur la marche de la réaction.

Nous avons pris :

Phénol	5 gr.
HBr	10 gr. 5
(quantité suffisante pour obtenir un dérivé tribromé).	
H ² O ²	60 cc.

Les dosages alcalimétriques ont été faits avec de la soude N en présence de phtaléine du phénol sur 2 cc. du mélange homogénéisé par agitation (à cette dilution, le phénol n'est pas entièrement soluble). Ils nous ont donné les résultats suivants :

Au moment où les corps sont mis	1 ^{er} Essai	2 ^{me} Essai
en présence	4 cc. 5	4 cc. 3
Au bout d'une demi-heure.....	3 cc. 9	3 cc. 8
Au bout d'une heure.....	3 cc. 9	3 cc. 7
Au bout de 2 heures.....	3 cc. 8	3 cc. 7
Au bout de 3 heures.....	3 cc. 8	3 cc. 7
Au bout de 24 heures.....	3 cc. 7	3 cc. 7

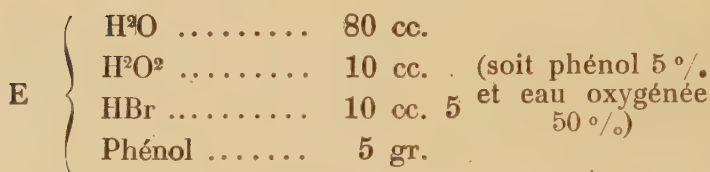
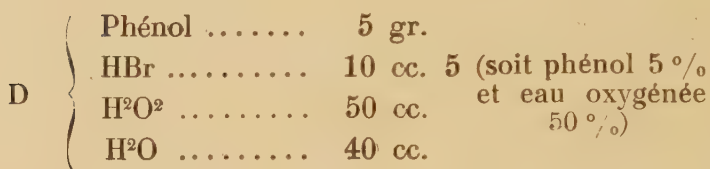
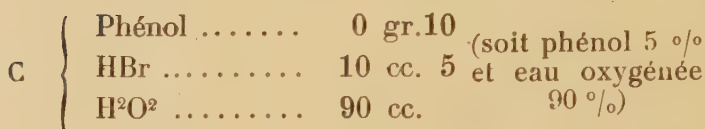
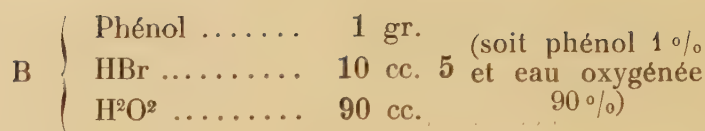
Il semblait donc qu'au début il y avait un abaissement du taux de l'acidité, laquelle se maintenait sensiblement au même chiffre par la suite.

La réaction avait toutefois lieu au début, et nous pouvions espérer, en faisant varier les conditions, obtenir des résultats intéressants.

Dans une deuxième série de dosages, nous avons fait varier les teneurs en eau oxygénée et en phénol par rapport au volume total du mélange.

Nous avons fait les mélanges suivants :

A	{	Phénol	5 gr.	(soit phénol 5 % et eau oxygénée 90 %.)
		HBr	10 cc. 5	
		H ² O ²	90 cc.	



Nous avons les dosages alcalimétriques suivants :

	ESSAI A	ESSAI B	ESSAI C	ESSAI D	ESSAI E
	Phénol 5 %	Phénol 1 %	Phénol 0,10 %	Phénol 5 % H ₂ O ≈ 50 %	Phénol 5 % H ₂ O ≈ 10 %
Immédiatement après la mise en présence des corps ...	2 cc. 5	2 cc. 3	2 cc. 3	2 cc. 5	2 cc. 6
Au bout d'une demi-heure .	2 cc. 0	1 cc. 8	1 cc. 7	2 cc. 2	2 cc. 2
Au bout d'une heure	1 cc. 9	1 cc. 7	1 cc. 6	2 cc. 1	2 cc. 2
Au bout de 24 heures	1 cc. 4	Impossible (excès de Br.)	Impossible (excès de Br.)	2 cc. 0	2 cc. 1

Nous pouvions en tirer d'abord les conclusions suivantes :

La dilution ou la concentration de l'eau oxygénée n'intervenaient pas comme agent entravant ou favorisant la réaction. Les résultats avec de l'eau oxygénée au dixième ou à 50 % étaient sensiblement identiques.

Il n'en était pas de même lorsqu'on faisait varier la teneur du mélange en phénol : à de faibles concentrations, le pouvoir empêchant du phénol est annihilé. Déjà, dans l'essai A, nous avons une ébauche de réaction, avec les essais B et C, nous avons les résultats suivants : au bout d'une demi-heure dans le premier cas, et d'un quart d'heure dans le second, nous pouvions voir un dégagement de brome dans le ballon. En même temps que le liquide se colorait en brun, un précipité blanc se formait. Nous aurions pu arrêter là la réaction, recueillir le précipité, mais comme nous avons l'intention de ne point rompre l'unité des dosages en séries que nous avons entrepris, nous avons laissé la réaction se poursuivre.

D'ailleurs, au bout de vingt-quatre heures, nous avons constaté que tout dosage était impossible par suite de la teneur en brome du mélange. L'addition de soude N donnait lieu à un dégagement gazeux, provoquait l'apparition de la coloration de la phtaléine, mais celle-ci disparaissait d'elle-même au bout de quelques instants. De même, en essayant de diluer dans une grande quantité d'eau ou en faisant le dosage en présence de tournesol, nous obtenions des résultats négatifs. Les précipités qui s'étaient formés ont été recueillis, lavés : ils pesaient respectivement 3 gr. 40

pour l'essai B et 0 gr. 370 pour l'essai C, soit des chiffres correspondant approximativement à des rendements théoriques de tribromophénol. Mais par l'action prolongée du brome, ils étaient très colorés et d'aspect non homogène. Nous avons sans doute affaire à un mélange de bromophénol et de phénoltribromé de BENEDIKT (9). Leurs points de fusion respectifs étaient de 91° et de 134°. Espérant que par la suite nous obtiendrions des corps plus purs de premier jet, nous ne les avons pas analysés plus longuement.

Il ressortait néanmoins de nos essais que la marche de la réaction et les rendements peuvent être très variables, selon les dilutions ou concentrations du mélange réactionnel.

c) Identification et dosage des corps obtenus

Comme il s'agissait, dans la plupart des cas, de corps déjà obtenus et étudiés par d'autres chimistes, notre but a été surtout de les identifier avec ces corps déjà décrits, mais préparés par des méthodes différentes de celle que nous avons employée.

Le corps obtenu était séché à l'air libre jusqu'à poids constant. Cette pesée nous donnait en même temps des indications sur le rendement et nous montrait si notre corps s'était halogéné. Dans chaque cas, nous avons cherché l'halogène par le procédé suivant :

« Un fragment de substance est dissous dans 5 cc. d'alcool absolu, on ajoute un peu de sodium. Il y a formation d'hydrogène naissant et d'éthylate de sodium. On évapore au bain-marie et le résidu est repris par l'eau additionnée d'acide azotique. Cette liqueur

est filtrée, et dans le filtrat, l'addition de nitrate d'argent donne, selon les cas, un précipité de chlorure ou de bromure d'argent. »

Le point de fusion était alors pris par fusion instantanée au bloc de Maquenne. Si le corps n'avait pas le point de fusion théorique, il était purifié par cristallisation dans divers solvants. Dans presque tous les cas nous sommes arrivé par la suite aux points théoriques.

Nous avons enfin dosé l'halogène. Nous avons employé la méthode de Liebig, suivie d'un dosage volumétrique. Nous croyons que cette méthode nous a donné des résultats sensiblement exacts : deux dosages pratiqués sur un même corps nous donnent les chiffres de 72 et 71,96. M. le Professeur LEULIER obtient 30,40 et 30,75 pour un même corps ; 29,56 et 29,66 pour un autre, par ce procédé.

Nous opérions sur des prises d'essai préalablement mises à l'étuve à 100°, si la température de fusion du corps le permettait, puis desséchées dans le vide sulfurique. Tous les corps que nous avons préparés cristallisant sans eau, il ne nous a pas été nécessaire de calculer la perte à 100° ou dans le vide.

La prise d'essai, soigneusement pesée, était mise en présence de chaux exempte d'halogène dans un tube de verre infusible et soumise selon la méthode habituelle à la combustion au rouge clair pendant une heure et demie.

Une fois refroidi, le contenu du tube était versé dans un Erlenmeyer, contenant une petite quantité d'eau et refroidi par un courant d'eau. Le tube de verre était lavé à l'acide azotique à 1/10 exempt de chlore et

les eaux de lavages versées dans l'Erlenmeyer. Le contenu de celui-ci était alors attaqué par l'acide nitrique pur jusqu'à dissolution complète. Le volume était complété à 500 cc. On filtrait en recueillant 400 cc. de filtrat. L'halogène y était dosé par la méthode de CHARPENTIER : addition de nitrate d'argent N/10 en excès et titrage en retour par le sulfocyanure N/10 en présence d'alun de fer comme indicateur.

Bromuration et Chloruration de corps à fonction phénolique

a) Phénol à noyau benzénique

Phénol ordinaire

L'halogénéation du phénol a été étudiée par de très nombreux chimistes. Aujourd'hui grâce aux travaux faits sur cette question, et en particulier aux travaux lyonnais de MM. les Professeurs HUGOUNENQ et BARRAL (32 et 7), on connaît un grand nombre de dérivés plus ou moins halogénés du phénol. M. le Professeur BARRAL a pu préparer par action du chlore sur le phénol en présence d'iode toute la série des dérivés chlorés du phénol. La méthode que nous avons employée ne nous permet d'arriver pratiquement qu'à un seul dérivé : le dérivé trihalogéné, soit le tribromo- et le trichlorophénol.

A. — BROMURATION

LAURENT (38) semble avoir préparé le premier, vers

1840, un composé tribromé du phénol. Il l'appelle « acide bromophénésique » et l'obtient par action du brome sur l'hydrate de phényle. Il ajoute du brome à du phénol, avec précaution au début et en refroidissant. « Il y a effervescence et dégagement d'acide bromhydrique » ; puis vers la fin de la réaction il chauffe légèrement. Par refroidissement il a une masse brune qu'il purifie en traitant par l'ammoniaque. Il se forme une solution qui par filtration est débarrassée des impuretés et de la matière brune qu'elle contenait. Il décompose ensuite la solution par l'acide chlorhydrique et obtient un précipité qu'il lave, distille et purifie ensuite par cristallisation dans l'alcool bouillant. Le produit se présente sous forme d'aiguilles capillaires, soyeuses. Elles fondent à 95° et distillent sans altération. WERNER (57) prépare aussi le tribromophénol par action du brome sur le phénol, mais d'une façon un peu détournée. Il fait agir le phénol sur une solution de bromate de potassium et de bromure de potassium additionnée d'acide sulfurique. Il laisse la réaction s'opérer jusqu'à ce qu'il y ait du brome en excès de façon persistante. Il conclut en montrant que la fonction OH favorise la position du brome en ortho et para et que dans le tribromophénol, le brome est fixé en 2. 4. 6.

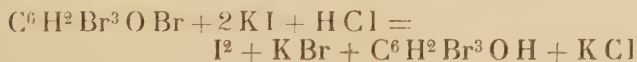
Cette réaction simple du brome sur le phénol avait donné aux chimistes l'idée de l'appliquer au dosage du phénol.

KOPPERSCHAR (34) après LANDOLT (36) qui semble en avoir indiqué le premier le principe, donne deux procédés de dosages du phénol par l'eau de brome. Mais comme le montre CHANDELON (18), la réaction du

brome sur le phénol n'amène pas quantitativement la formation de tribromophénol. Le précipité entraîne mécaniquement une certaine quantité de brome, et cet excès de brome se fixe à la place de l'hydrogène de l'oxhydrile phénolique, conduisant ainsi à la formation de tribromophénol bromé et ensuite à la formation d'hexabromophénone (BÉNÉDIKT) (9). Si donc on veut avoir du tribromophénol pur par la méthode de LAURENT, on devra traiter le produit obtenu par l'iodure de potassium (WERNER) (57) ou l'iodure de potassium additionné d'acide chlorhydrique (OLLIVIER) (46). L'iode se dégagera et déplacera le brome fixé à l'oxhydryle phénolique. On aura ainsi selon le cas :



soit du tribromophénate de potassium facilement transformable en tribromophénol. Ou bien directement le tribromophénol :



Citons encore le fait que le tribromophénol bromé est insoluble dans les alcalis et que dans l'eau il se dissocie et revient au bout de quelques jours à l'état de tribromophénol ; aussi CHANDELON, pour préparer du tribromophénol sans tribromophénol bromé et pour avoir un dosage précis du phénol par le brome, eut l'idée d'employer l'action du brome en solution alcaline : il maintenait ainsi le tribromophénol en solution et empêchait l'entraînement mécanique d'un excès de brome. Il fit donc une solution de brome dans la potasse. Or, dans ce cas le brome se dissout et passe à l'état de bromure et d'hypobromite.

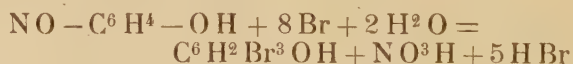
L'hypobromite lui permit de préparer ainsi du phénol tribromé avec des rendements de 90 % environ. Il faisait agir l'hypobromite sur le phénol, et après réaction, décomposait l'excès d'hypobromite par l'arséniate de soude, puis rendait le milieu acide par addition d'acide chlorhydrique : le tribromophénol précipitait.

E. BILLMAN et E. RIMBERT (12) obtiennent tout récemment un produit plus pur par action de l'acide hypobromeux, celui-ci étant préparé par action de l'eau de brome sur le nitrate d'argent. Ils ont des dérivés bromés avec des rendements quantitatifs.

Le brome réagissant sur d'autres corps que le phénol peut aussi donner du tribromophénol, sans que l'on puisse dire qu'il y ait là un moyen vraiment pratique de préparation.

ERDMANN (27) faisait agir le brome sur l'indigo, il distillait le produit de la réaction et soumettait la matière distillée additionnée de potasse à une nouvelle distillation. Le résidu renfermait du tribromophénate de potasse.

VAN ERP (54) par l'action du brome en milieu aqueux ou alcoolique sur le nitroso-4-phénol obtient du tribromophénol selon l'équation :



COMMANDUCCI et MARCELLO (21) l'obtiennent par action de l'eau de brome sur l'acide paraoxybenzoïque.

ZINCKE et GUITERS (60) montrent que le paraphénol-diméthylméthane traité par le brome en solution acétique donne le dérivé tétrabromé du paraphénoldimé-

thylméthane lequel traité par le brome sans solvant se scinde en tribromophénol et en pseudo-bromure.

BARTH et SCHROEDER (8) chauffent de l'acide benzoïque avec de la potasse et traitent le produit obtenu par l'acide sulfurique dilué. De cette solution ils retirent par l'éther de l'acide oxyisophtalique qui traité par le brome à chaud donne du tribromophénol.

A. GAUTIER (30) a également montré que l'eau de brome réagissant sur les tyrosamines et la tyrosine donnait avec ces corps du tribromophénol.

Enfin dans des recherches récentes, DATTA et BHOU-MIK (24) en traitant par le brome des dérivés sulfonés des acides organiques ont remplacé à la fois SO^3H^2 et COOH par du brome. C'est ainsi que l'acide sulfosalicylique et l'acide paraoxybenzoïque les conduisent au tribromophénol.

D'autres auteurs obtiennent le phénol tribromé sans faire intervenir le brome.

CAHOURS (14) l'obtient par distillation de l'acide tribromo-salicylique avec trois ou quatre fois son poids de sable et un peu de baryte caustique.

AUWERS et BÜTTNER (5) montrent que la saligénine $\text{C}^6\text{H}^4\text{—OH—CH}^2\text{OH}$, le plus simple des phénols-alcools chauffée avec du brome donne des dérivés bromés du phénol : une partie insoluble dans la potasse et l'autre soluble, d'où on peut la précipiter par addition d'acide chlorhydrique. Elle fond à $93^\circ\text{--}94^\circ$. C'est donc du tribromophénol.

LASSAR-COHN et SCHÜLTZE (37) obtiennent le bromophénol par action de l'hypobromite de potassium sur le salicylate dipotassique.

En mélangeant trois molécules d'hypobromite de

potasse avec un molécule de salicylate dipotassique ils ont 80 % de tribromophénol fondant à 95°.

Enfin CAIN et NORMAN (15) l'obtiennent par décomposition par l'eau du tribromodiazobenzène et CHATTAWAY (19) par action de l'air humide sur la N-tribromophénylhydrazine : celle-ci se préparant par action du brome en solution acétique sur la solution acétique de phénylhydrazine.

Bromuration par le mélange hydracide-eau oxygénée

Les essais que nous avons fait sur l'action des hydracides et de l'eau oxygénée sur le phénol nous avaient donné quelques indications sur les quantités de corps à mettre en présence. De plus nous n'avons pas cherché à obtenir des dérivés mono- ou dihalogénés qui comportent de nombreux isomères dont la formation est simultanée et la séparation très délicate (solubilités identiques, point de fusion bas ou même produits huileux). Nous avons tâché d'obtenir le dérivé tribromé d'emblée.

Nous avons fait le mélange :

Phénol.....	10 gr. (à 0,10 près)
HBr	25 cc.
H ² O ²	250 cc.

Au bout d'un quart d'heure, le mélange s'échauffe : à ce moment, afin d'éviter une réaction trop vive, on ajoute :

H ² O ²	200 cc.
-------------------------------------	---------

Il se dépose un liquide huileux, brunâtre: au-dessus, le mélange prend un aspect laiteux : au bout de deux

heures environ commencent à se former quelques cristaux à la partie supérieure. Au bout de cinq heures tout le mélange se prend en masse, mais au fond de l'Erlenmeyer reste un liquide huileux. On agite ; la partie liquide commence à solidifier et le lendemain on constate que tout le contenu du ballon est pris en une masse homogène de couleur blanche. Ce précipité est recueilli, lavé à l'eau distillée jusqu'à ce que l'eau de lavage ne trouble plus le nitrate d'argent. Il est ensuite séché à l'air libre. Nous obtenions ainsi 33 grammes de produit sec, environ, soit un rendement de 93 %. Le point de fusion était de 92°, chiffre indiqué par les auteurs. Nous avons néanmoins fait cristalliser une partie du produit dans l'alcool chaud à 40°, et nous avons un corps blanc formé d'aiguilles capillaires, soyeuses fondant elles aussi à 92°.

Un dosage de brome par le procédé Liebig et volumétrie nous a donné les résultats suivants :

a) *Produit brut :*

Matière	0 gr. 300
NO ³ Ag N/10	27 cc.
Br correspondant	0 gr. 216
Br pour 100	72

b) *Produit purifié :*

Matière	0 gr. 214
NO ³ Ag N/10	19 cc. 2
Br correspondant	0 gr. 154
Br pour 100	71,96

Calculé pour C⁶H²OBr³ = 72,50 %.

Enfin le corps que nous avons préparé donnait quelques réactions indiquées par LAURENT :

Le sel ammoniacal était cristallisé en aiguilles. Assez soluble dans l'eau il donnait avec le chlorure de calcium et le chlorure de baryum en solution concentrée un précipité blanc cristallin; avec le nitrate d'argent un précipité orangé ; avec l'acétate de plomb un précipité blanc ; avec l'acétate de cuivre un précipité brun soluble dans l'alcool.

B. — CHLORURATION

Nous avons essayé de préparer d'emblée le dérivé trihalogéné ; nous avons vu par quelques essais qu'il était le seul à pouvoir être obtenu facilement par la méthode. Il se forme certainement au début de la réaction du mélange acide chlorhydrique-eau oxygénée sur le phénol des dérivés mono- et dihalogénés qui se présentent au fond du ballon sous forme de liquide huileux, brunâtre, mais nous n'avons pas cherché à les isoler en raison de la grosse difficulté que représente leur séparation (nombreux isomères, points de fusions bas et voisins, odeur très désagréable). Quant aux dérivés plus halogénés, ils ne semblent pas pouvoir être obtenus et le trichlorophénol paraît être le terme ultime d'halogénéation auquel on puisse arriver.

Le trichlorophénol est l'un des dérivés halogénés du phénol des plus connus. Il fut entrevu par ERDMAN (27) en 1840, qui le retira des produits de l'action du chlore sur l'indigo et il l'appela acide chlorindopténique (chlorindoptensaüre).

En 1841, Aug. LAURENT (38) le prépare en faisant passer un courant de chlore sur de l'huile de goudron distillée, mais très impure. Il fait agir le chlore sur

l'huile jusqu'à ce que celle-ci commence à se solidifier. Il distille alors, rejette les premières et les dernières parties distillées et faisant passer un courant de chlore sur la partie moyenne de la distillation il obtient une masse pâteuse, mais cristalline. Il l'appelle « acide chlorophénésique » et constate qu'elle a beaucoup d'analogie avec le composé d'ERDMAN. Il la purifie alors par addition d'ammoniaque et d'eau : il porte à l'ébullition et filtre. Sur le filtre restent les matières goudroneuses et diverses impuretés. Dans la solution est passé du trichlorophénate d'ammoniaque qui cristallise par refroidissement. Ce corps est redissous dans l'eau distillée, puis précipité à l'état de tribromophénol par addition d'acide chlorhydrique. Il est alors distillé dans la vapeur d'eau. C'est un corps qui se présente sous forme d'aiguilles blanches : il a une odeur pénétrante et a, d'après LAURENT, un point de fusion de 44° .

Enfin en 1843, HOFMAN (31) en traitant l'aniline appelée alors cyanol (kyanol) par le chlore prépare un dérivé trichloré qu'il considère comme identique à la fois à l'acide chlorindopténique d'ERDMAN et à l'acide chlorophénésique de LAURENT. Il le représente par l'expression $C^{12}H^3Cl^3O$ qui, traduite en formule atomique donne $C^6H^3Cl^3O$. C'est la formule attribuée aujourd'hui au trichlorophénol.

D'autres auteurs ont, par la suite, préparé le trichlorophénol par action du chlore sur le phénol pur. KOERNER (23) le prépare ainsi, FAUST également ; ce dernier constate qu'il a une réaction acide et donne des sels de potassium, de baryum, d'argent, de magnésium, de plomb et aussi des éthers ; il indique comme point de fusion 58° .

Mais le procédé de LAURENT, comme d'ailleurs celui de FAUST, a l'inconvénient d'être d'une exécution laborieuse. De plus il se forme au cours de la préparation des composés secondaires qui unis au trichlorophénol lui donnent une odeur repoussante. « La distillation de ce mélange doit être faite », dit LAURENT, « dans un lieu qui ne puisse incommoder les voisins, car l'odeur qui se répand par ces distillations est extrêmement forte et tenace et se fait sentir à de grandes distances. »

Un meilleur mode de préparation est indiqué par CHANDELON (18) qui fait réagir sur le phénol une solution d'hypochlorite de soude. Il opère en liqueur étendue (phénol à 3 %, hypochlorite à 4°5 ou 5°), et en maintenant la solution fortement alcaline. La réaction est progressive et demande 48 heures. Toutefois en opérant à chaud, on obtient une action plus rapide. De toutes façons, on ajoute à la fin de la réaction une solution d'arséniate de soude jusqu'à disparition complète de l'excès d'hypochlorite. En neutralisant ensuite la solution par l'acide chlorhydrique, on obtient le précipité blanc de trichlorophénol. Son point de fusion, d'après l'auteur, est de 54°.

En réalité, le procédé de CHANDELON présente quelques inconvénients : il nécessite l'emploi de solutions très étendues d'hypochlorite : d'où obligation de mettre en œuvre de grands volumes de liquide ; il a pourtant l'avantage de donner des rendements presque théoriques (90 à 95 %).

La formation de tribromophénol par l'action de l'hypochlorite de chaux sur le phénol a été constatée par BORODINE (13) qui dans un mémoire présenté à la

Société Chimique signale que par l'action du chlorure de chaux sur le phénol on a des phénols mono-, di- et trichlorés, avec prédominance de ce dernier. Il ajoute que cette réaction peut avoir son utilisation dans le traitement de blessures où le trichlorophénol se montre excellent antiseptique et qu'au point de vue chimique elle n'est pas dépourvue d'intérêt, puisqu'elle est un nouveau moyen de préparer le phénol trichloré.

E. LÉGER (39) simplifie la technique de CHANDELON par l'emploi de l'action simple de l'eau de Javel concentrée du commerce sur le phénol : 10 grammes de phénol sont dissous dans 20 grammes d'eau à l'aide de 10 grammes de Lessive des savonniers. Cette solution est versée dans une solution d'eau de Javel et portée au bain-marie. Quand la température atteint 75° à 80°, le liquide se trouble et la réaction est terminée: on refroidit rapidement. Mais il arrive souvent que lorsqu'on atteint 80°, il se forme un volumineux précipité cristallin. On doit le redissoudre par addition d'eau. Le liquide étant refroidi, on ajoute une quantité suffisante de bisulfite de soude pour que l'addition d'acide chlorhydrique ne donne plus un précipité rouge, mais un précipité blanc caillebotté ; environ 30 cc. sont nécessaires. A ce moment on précipite le trichlorophénol par un excès d'acide chlorhydrique. On bouche incomplètement le flacon et on porte au bain-marie. Le trichlorophénol subit la fusion et se rassemble au fond du vase. Après refroidissement, on le trouve solidifié. Le liquide contient des cristaux que l'on essore à la trompe. Le trichlorophénol est finalement purifié par distillation à l'aide de vapeur d'eau, puis fondu sous l'eau.

Dans cette préparation il faut se garder de mettre un excès d'hypochlorite, car si ce réactif est en excès, il amène la décomposition du trichlorophénol qui peut provoquer lors du chauffage une ébullition tumultueuse avec projection du produit. Le trichlorophénol ainsi préparé fond à 67° .

D'autres auteurs préparent le trichlorophénol par action du chlore sur d'autres corps par le phénol.

PIRIA (48) fait passer un courant de chlore sur la saligénine. Le produit qu'il obtient fond à 67° - 68° .

MAX VOGEL (56) dirige le courant de chlore dans du sulfophénate de potassium. Il se forme de l'acide trichlorophénique, du bisulfate de potassium et de l'acide chlorhydrique. Le trichlorophénol précipite en flocons blancs ; à côté de lui se trouvent d'autres dérivés chlorés du phénol.

DATTA et MITTER (25) l'obtiennent, comme d'ailleurs un grand nombre de dérivés halogénés aromatiques, en traitant par le chlore la solution aqueuse de dérivés sulfonés.

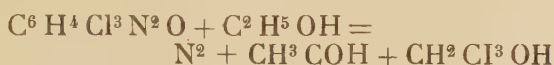
Le remplacement de SO^3H^2 par Cl est facilité par la présence de groupements OH phénoliques dans la molécule. Aussi le chlore passant à reflux dans des solutions aqueuses des acides ortho- et paraphénolsulfoniques leur donne du trichlorophénol.

MEYER (45) montre que l'on peut substituer des molécules de chlore à des groupements NO^2 par action du chlorure de sulfuryle. Il obtient par chauffage à 150° de l'orthonitranisol avec du chlorure de sulfuryle, du trichlorophénol et de l'orthochloroanisole.

LASSAR-KOHN (37) l'obtient par action de l'hypochlorite de soude sur le salicylate dipotassique. En

mettant quatre molécules d'hypochlorite pour une molécule de salicylate dipotassique, il a un fort rendement de trichlorophénol.

LAMPERT (35) montre que le trichloroparamidophénol, préparé par la méthode de SCHMITT et ANDERSEN au moyen de l'hypochlorite de chaux et du chlorhydrate de paramidophénol, ou encore par action de l'acide chlorhydrique sur la chloroamidoquinone (méthode de HIRSCH), donne, par chauffage avec l'alcool absolu, du trichlorophénol en même temps que se dégage de l'azote et que se forme de l'aldéhyde.



Le trichlorophénol ainsi formé fond à 53°-54°.

SCHOLL et NORRI (52) font agir un courant lent d'anhydride hypochloreux sur du benzène. Le courant de ClO est dirigé pendant une heure et demie dans 20 grammes de benzine, plongée dans la glace et placée à l'obscurité. Le produit réactionnel est évaporé à siccité jusqu'à absence d'odeur de chlore et disparition de la benzine. On obtient un sirop épais que l'on fait digérer dans l'alcool fort : une partie se dissout. Cette partie évaporée laisse un résidu sirupeux qui se scinde sous l'influence de la vapeur d'eau en une partie volatile et une partie fixe. La partie qui a distillée est dissoute dans la soude et précipitée par l'acide sulfurique ; après plusieurs cristallisations, elle est purifiée par passage dans la ligroïne. Le point de fusion est de 69°. Les auteurs trouvent ce chiffre peu satisfaisant et ne disposant que de peu de substance font des réactions d'identité qui leur montrent qu'ils ont bien obtenu le trichlorophénol.

***Chloruration par le mélange hydracide-
eau oxygénée***

Nous avons fait le mélange suivant :

Phénol	2 gr. (environ)
H ² O ²	100 cc.
HCl	20 cc.

Le mélange de ces corps donne une solution limpide, dont l'aspect, au bout de deux heures, ne s'est pas modifié. On ajoute à ce moment, pour amorcer la réaction :

HCl	30 cc.
Perhydrol	1 cc.

Aucune réaction ne se produit sur le moment, mais le lendemain, on constate qu'il s'est formé à la partie supérieure du mélange et en surface une sorte de gâteau formé de fines aiguilles blanches. La réaction qui s'est produite et à laquelle on n'a pas assisté a dû être vive, car un peu de produit a été projeté hors du ballon. Au fond de celui-ci, s'est déposée une huile brunâtre. On laisse en contact sans agiter et au bout de deux jours, comme on voit que la masse cristalline n'a pas augmenté, on la retire du ballon au moyen d'un agitateur. Le lendemain on constate qu'il s'est formé une nouvelle couche cristalline. On la prélève comme on l'avait fait la veille, et on renouvelle cette opération pendant cinq jours. Au bout de ce temps, il ne se forme plus rien. Il reste toujours au fond de l'Erlenmeyer un liquide huileux, mais malgré l'addition de perhydrol, d'eau oxygénée, puis d'acide chlorhydrique, aucune réaction ne se produit. Si l'on

ajoute les quantités de chlorophénol qu'on a prélevé quotidiennement, on voit qu'on a obtenu environ 2 grammes de produit : soit un rendement passable. Voulant avoir une plus grande quantité de produit nous avons mis :

Phénol	10 gr.
HCl	50 gr.
H ² O ²	200 gr.

Nous n'avons obtenu qu'une faible quantité de dérivé trihalogéné et un produit plus impur que dans l'essai précédent.

Il importe donc pour avoir une réaction donnant de bons résultats d'employer le phénol à des dilutions faibles, comme pour les dérivés bromés. A cet égard notre premier essai nous a semblé l'un des plus satisfaisants, car dans aucun cas, il ne nous a été possible de transformer complètement en trichlorophénol les dérivés faiblement halogénés qui se forment et restent au fond du ballon.

Nous avons eu, dans le premier essai, un corps blanc qui, une fois séché à l'air libre, était formé d'aiguilles blanches, à odeur désagréable. Il fondait à 64°. Nous pensions avoir obtenu un dérivé sensiblement pur de premier jet. Un dosage pratiqué nous donnait :

Matière	0 gr. 210
NO ³ Ag N/10	21 cc. 4
Cl correspondant	0 gr. 07583
Cl pour 100	36,11

Calculé pour C⁶H²OCl³=53,93 %.

Nous avons donc en réalité un corps très impur, souillé de dérivés mono- et dihalogénés.

Nous l'avons fait recristalliser dans l'alcool à 40° : nous obtenions un corps de même aspect que précédemment mais peu odorant et fondant à 67° au Bloc de Maquenne (fusion brusque).

Un dosage de chlore nous montra que nous avions le dérivé trichloré à peu près pur :

Matière	0 gr. 225
NO ³ Ag N/10	33 cc. 3
Cl correspondant	0 gr. 11821
Cl pour 100.....	52,98

Calculé pour C⁶H²OCl³ = 53,93 %.

Enfin pour avoir plus de certitude nous avons cherché à répéter les réactions caractéristiques indiquées par CHANDELON et WÜRTZ.

Nous obtenions, comme ces auteurs le mentionnaient en soumettant à l'évaporation au bain-marie avec l'acide azotique, un résidu jaune cristallin soluble dans l'alcool bouillant. Cette solution colore la peau en rouge et abandonne des aiguilles jaunes qui arrosées d'ammoniaque, s'entourent d'une auréole verte. Ces réactions sont caractéristiques de la dichloroquinone. La solution ammoniacale de trichlorophénol donnait avec le sulfate de cuivre un précipité brun; avec le nitrate d'argent un précipité jaune serin amorphe; avec l'acétate de plomb un précipité blanc cristallin.

b) Phénols à noyau naphthalénique

Naphtols

A. — BROMURATION

Si l'on opère la bromuration des naphtols, on cons-

tate qu'elle se passe pour les deux isomères dans des conditions différentes : pour le naphthol- α on obtient un dérivé dibromé ; en traitant du naphthol- α par du brome en quantité équimoléculaire, ces deux corps étant dissous dans l'acide acétique, BIEDERMAN (11), ayant l'intention de préparer un dérivé monobromé, constate qu'il obtient en réalité du dibromonaphthol fusible à 118°-119°. Pour le naphthol- β , l'action du brome détermine la formation d'un dérivé monobromé, et pour obtenir un dérivé plus halogéné, on est obligé de faire intervenir des agents de bromuration tels que la pentabromure de phosphore, comme l'a montré CANZONERI (16) : ce chimiste prépare le dibromo- β -naphthol en traitant le monobromonaphthol par du pentabromure de phosphore à chaud. Cette distinction entre les deux naphthols est même un moyen d'identification de ces corps. En faisant réagir sur eux du brome en excès, on obtiendra des dérivés et par l'analyse on pourra déterminer quelle quantité de brome a été fixée. Ces faits d'ailleurs se passent conformément aux lois de substitution dans les noyaux aromatiques : le brome se fixe en position para et ortho et jamais en méta ; on obtient ainsi pour le dérivé α le dibromo-2-4-naphthol-1, et pour le naphthol- β le monobromo-1-naphthol-2 ou le bromo-4-naphthol-1.

Nous étudierons spécialement le bromo-1-naphthol-2, car c'est celui que nous avons obtenu. Il est signalé pour la première fois par SMITH (53) et tous les auteurs le désignent sous le nom de bromonaphthol de Smith. Son mode de préparation est analogue à celui du bromo- α -naphthol de BIEDERMANN. Le brome est dissous dans un volume égal d'acide acétique glacial et

ajouté par petites portions à une solution acétique assez concentrée de β -naphtol. Le mélange est d'abord refroidi et le ballon immergé dans un récipient d'eau. Le brome est rapidement absorbé et une cristallisation de longues aiguilles d'éclat adamantin s'opère dans le ballon. Ces cristaux sont alors jetés sur un filtre, lavés à l'eau pour éliminer l'excès d'acide acétique qu'ils contiennent. SMITH constate qu'ils sont solubles dans l'éther de pétrole et la benzine. Ils fondent à 84° et chauffés à 130° dégagent des vapeurs d'acide bromhydrique. Si l'on continue à chauffer, ils se transforment en une masse résineuse.

ARMSTRONG (2) montre qu'ils se forment également en milieu aqueux et que l'eau de brome, versée sur du β -naphtol, donne du monobromonaphtol à point de fusion de 84° .

W. AUTENRIETH et D. MÜLINGHAUS (3) en chauffant l'éther benzoïque du β -naphtol avec du pentabromure de phosphore obtiennent le dérivé monobromé correspondant à l'éther en question. Celui-ci saponifié donne le monobromonaphtol qu'ils identifient avec celui qui est décrit par les auteurs précédents, bien qu'ils trouvent un point de fusion de 74° .

REVERDIN et H. KAUFMANN (49) l'obtiennent en faisant dissoudre du carbonate de β -naphtol dans du chloroforme et en mettant une quantité de brome supérieure à la quantité nécessaire et suffisante pour avoir un carbonate de bromo- β -naphtol ; le mélange est exposé aux rayons solaires pendant quelques jours. Ils ont ainsi, au bout de ce temps, un produit cristallisé qui, saponifié par la potasse alcoolique, donne un mélange de monobromo-1-naphtol-2, et d'un peu de

dibromonaphtol : en distillant en présence de vapeur d'eau, le monobromé, plus volatil, passe. Son point de fusion est de 84°.

***Bromuration par le mélange hydracide-
eau oxygénée***

En cherchant à obtenir des dérivés bromés des deux naphtols, voici ce que nous avons observé :

Naphtol- α . — Pour le naphtol- α qui est facilement oxydable nous avons utilisé de l'eau oxygénée diluée afin d'éviter une réaction brutale ; nous avons mis en présence :

Naphtol	5 gr.
HBr	8 cc. 5
H ² O ²	40 cc.
H ² O	40 cc.

Malgré nos précautions, nous avons eu une oxydation rapide ; le liquide prit d'abord un aspect laiteux, se colora en violet, coloration qui disparaissait par agitation, pour réapparaître en rose ; de rose, elle virait à nouveau au violet. Finalement on obtenait une matière résineuse au sein de laquelle on voyait pourtant quelques cristaux, mais il ne nous a pas été possible de les séparer. En pratique nous n'avons pu isoler un dérivé bromé de l' α -naphtol.

Naphtol- β . — Avec le naphtol- β nous avons eu par contre un meilleur résultat : mais nous avons dû surveiller de très près la réaction, car si elle dure trop longtemps, l'excès de brome et d'eau oxygénée oxyde le produit formé et il est impossible de le purifier par

la suite. Un des essais qui nous a donné un bon rendement a été le suivant :

Naphtol β	5 gr. 7
HBr	8 cc. 5
H ² O ²	30 cc.

Nous avons obtenu un poids de produit brut de 8 gr. 45.

Un autre essai qui nous a donné un rendement moindre (6 gr. pour 5 de produit initial) a fourni un produit blanc, plus pur que le premier. Les quantités de réactifs mises en présence étaient :

Naphtol β	5 gr.
HBr	8 cc.
H ² O ²	40 cc.
H ² O	30 cc.

Les points de fusion de ces produits bruts étaient de 75°. Nous avons cherché à les purifier de différentes façons (eau bouillante, tétrachlorure de carbone, alcool fort), mais chaque fois que l'on chauffait, ils se transformaient en une masse résineuse. Le meilleur procédé de purification a été de les traiter par l'alcool faible à 40° : il se forme en chauffant une huile. On décante la partie surnageante et, par refroidissement, celle-ci abandonne des aiguilles rosées, fusibles à 84°. Ce corps répond donc à celui qui a été décrit par SMITH. Il n'est pas souillé de naphtol : nous avons fait sur lui une réaction d'identité du β -naphtol indiquée au Codex : si on chauffe du chloroforme exempt d'alcool et dans lequel on a dissous du naphtol- β avec une pastille de potasse caustique, on a une coloration bleue : cet essai s'est montré négatif. Un dosage de brome a été pratiqué :

Matière	0 gr. 210
NO ³ Ag N/10	9 cc. 4
Br correspondant	0 gr. 075
Br pour 100	35,71

Calculé pour C¹⁰H⁷OBr = 35,87 %.

Ce corps est bien du bromonaphtol. Comme l'a montré SMITH, il a la propriété de donner par oxydation, au moyen d'une solution alcaline de permanganate de potasse à la température du bain-marie de l'acide orthophtalique. Le bromonaphtol est dissous dans la potasse, puis additionné d'un peu de permanganate ; une décoloration se produit ; on fait une nouvelle addition de permanganate ; par chauffage il y a décoloration ; on continue jusqu'à ce que le permanganate soit en excès. On détruit alors cet excès par le sulfate ferreux et on ajoute de l'acide chlorhydrique jusqu'à neutralité. On a une masse cristalline d'acide orthophtalique. Celle-ci chauffée avec de la résorcine, puis alcalinisée par l'ammoniaque, donne la fluorescence verte de la fluorescéine.

B. — CHLORURATION

La bromuration du naphtol- α ayant donné des résultats peu encourageants, nous n'avons pas tenté sa chloruration. Avec le naphtol β tous nos essais ont été négatifs et nous ont conduit chaque fois à des produits résineux, de couleur verdâtre. Sa chloruration se fait habituellement en traitant les acides naphtol-sulfoniques par le pentachlorure de phosphore ou en faisant passer du chlore dans sa solution acétique.

Bromuration et Chloruration d'amines acétylées

Naphtylamines acétylées

Alors que l'halogénéation des naphthols α et β effectuée dans les mêmes conditions conduit à des produits différents, la bromuration et la chloruration appliquées d'une façon identique aux naphtylamines α et β donnent des produits de même degré d'halogénéation. Les méthodes applicables à l'une d'elles seront donc vraies également pour l'autre.

Nous avons préparé ces deux amines acétylées de la façon suivante :

On chauffe au bain-marie, dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux, 12 grammes de naphtylamine avec 15 grammes d'anhydride acétique. Après une demi-heure de chauffage à l'ébullition, on laisse refroidir : l'acétylnaphtylamine cristallise ; elle est purifiée par recristallisation dans l'alcool à 95° bouillant et donne par refroidissement de longues aiguilles blanches, soyeuses, fusibles pour l'isomère α à 158°, pour l'isomère β à 132°. Ces deux naphtylamines sont mono-acétylées ; elles sont difficilement solubles dans l'eau, solubles dans tous les autres solvants.

A. — BROMURATION

ACÉTYL- α -NAPHTYLAMINE.--- L'action du brome sur l'acétyl- α -naphtylamine conduit à un dérivé 1.4 de point de fusion de 193°. ROTHER (51) prépare de l'acétyl- α -naphtylamine par chauffage pendant plusieurs jours de la naphtylamine avec un poids égal d'acide acétique. Il obtient un corps qu'il met en solution dans le sulfure de carbone et qu'il additionne de brome. Le produit qui se sépare est insoluble dans l'eau et dans l'alcool, il cristallise en aiguilles brunes. De même MELDOLA (44) dissout de l'acétylnaphtylamine dans six ou sept fois son poids d'acide acétique, et ajoute à cette solution une quantité calculée de brome. Par agitation et en refroidissant sous un courant d'eau, il y a prise en masse du contenu du ballon. Après deux ou trois recristallisations dans l'alcool, il obtient des aiguilles réunies en bouquet et dont l'aspect ressemble à celui de l'amiante. Il ne donne pas le point de fusion, mais dit qu'il a obtenu un dérivé para.

Le mélange hydracide-eau oxygénée permet d'obtenir l'isomère 1.3 qui est également décrit par MELDOLA. Il peut être obtenu à partir de la bromo-3-nitro-1-naphtaline correspondante. LIEBERMANN (42) en décrivant la préparation de la bromo-3-nitro-1-naphtaline disait que toute réduction de ce corps ne pouvait se faire sans qu'il y ait départ du brome et formation de naphtylamine. En réalité MELDOLA montra que l'assertion de LIEBERMANN n'était vraie que si l'on employait des agents violents de réduction, tels que l'étain et l'acide chlorhydrique, mais que si l'on se servait de poudre de zinc et d'acide acétique, on

avait une réduction parfaite sans déplacement de brome. En opérant de la sorte, MELDOLA a pu isoler de la bromo-3-naphtylamine qui après acétylation a donné un corps fondant à 187° .

***Bromuration par le mélange hydracide-
eau oxygénée***

M. le Professeur LEULIER (41) dans une communication faite au Congrès pour l'avancement des Sciences (juillet 1926) indique le mode de préparation qu'il a suivi pour obtenir ce corps :

« Cinq grammes de dérivé acétylé ont été mis en
« contact avec 5 cc. d'acide bromhydrique et 50 cc.
« d'eau oxygénée à 3 %. Après quinze heures, j'ai
« recueilli un précipité jaunâtre, qui lavé à l'eau dis-
« tillée jusqu'à neutralité, puis séché à l'air libre,
« pesait 6 grammes. Comme son point de fusion situé
« vers $+168^{\circ}$ manquait de netteté, il a été recristal-
« lisé dans l'alcool bouillant. J'ai récolté de la sorte
« 4 grammes d'un corps blanc, cristallisé en fines
« aiguilles, et fondant à $+188^{\circ}$ au bloc de Maquenne.
« Or d'après les auteurs classiques, la 3-bromoacétyl-
« naphtylamine fond à $+187^{\circ}$, alors que le dérivé
« halogéné en 4 par exemple, fond à 193° . »

Nous avons essayé d'obtenir d'emblée le dérivé dibromé. Nous avons mis des quantités d'HBr et d'H₂O₂ doubles de celles qui sont mentionnées à l'essai précédent. Nous obtenions 5 gr. 70 d'un produit fondant à $+166^{\circ}$.

La purification dans l'alcool bouillant nous donnait 4 gr. 50 (soit un rendement de 58 % environ) d'un

corps cristallisé en fines aiguilles blanches fondant à 187°. C'était donc le dérivé monobromé déjà décrit. Devant ce résultat, nous n'avons pas fait de dosage de brome. Rappelons que M. le Professeur LEULIER trouvait pour la 3-bromoacétylnaphtylamine les chiffres suivants :

Matière	0 gr. 200	0 gr. 160
NO ³ Ag N/10	7 cc. 6	6 cc. 15
Br correspondant	0 gr. 0608	0 gr. 0492
Br trouvé pour 100.....	30,4	30,75

Br calculé pour C¹⁰H⁶BrNHCOCH³=30,30 %.

ACÉTYL- β -NAPHTYLAMINE. — Pour la β -acétylnaphtylamine, les auteurs ne décrivent qu'un seul dérivé monobromé, dont le point de fusion est de 134° pour les uns et de 140° pour les autres et où le brome serait placé en 1.

COSINER (23) met en solution acétique de l'acétyl- β -naphtylamine qu'il a préparé par digestion de deux jours de la naphtylamine dans l'acide acétique. A cette solution il ajoute une quantité calculée de brome dissous dans l'acide acétique. Une cristallisation d'aiguilles blanches se produit. Par recristallisation dans l'alcool fort, il obtient un corps pur fondant à 134-135°. Le groupement acétyl peut être enlevé par saponification au moyen de la potasse et on revient à la bromo-2-naphtylamine fondant à 63°.

C'est de ce corps que partent CLAUS et PHILIPPSON (20) pour obtenir par simple acétylation une bromo-1-acétylnaphtylamine β , mais ils signalent un point de fusion de 140°.

Nous avons d'abord essayé d'obtenir le dérivé monobromé ; nous avons mis en présence :

Acétylnaphtylamine	5 gr.
HBr	4 cc.
H ² O ²	50 cc.

Au bout de dix heures on recueille un précipité qui une fois séché pèse 6 gr. 95 ; son point de fusion est 117°. Une cristallisation dans l'alcool bouillant donne 5 grammes (soit un rendement de 70 % environ) d'un corps fondant à 138°. Ce chiffre est compris entre les chiffres 135° et 140° signalés par COSINER et CLAUS. Nous avons donc obtenu la bromo-1-acétylnaphtylamine, ce que prouve également le dosage de brome :

Matière	0 gr. 205
NO ³ Ag N/10	7 cc. 75
Br correspondant	0 gr. 063
Br pour 100	30,02

Br calculé pour C¹⁰H⁶BrNHCO—CH³ = 30,30 %.

Nous avons également essayé d'obtenir le dérivé dibromé, en doublant les doses d'HBr et d'H²O², mais nous avons chaque fois été conduit au dérivé monohalogéné.

B. — CHLORURATION

La chloruration a été faite d'une façon générale par les chimistes en faisant passer un courant de chlore dans des solutions acétiques d'acétylnaphtylamine (BAMBERGER et HALTHAUSSE) (6). REVERDIN et CRÉPIEUX (50) préparent de la chloro-4-acétylnaphtylamine en faisant réagir le chlorate de potasse additionné d'acide chlorhydrique sur l'acétylnaphtylamine en solution acétique à la température de 40°.

***Chloruration par le mélange hydracide-
eau oxygénée***

Nous avons essayé de chlorer l'acétylnaphtylamine α de la façon suivante.

Nous avons mis en présence :

Acétylnaphtylamine	3 gr. 50
H ² O ²	10 cc.
HCl	30 cc.

Le mélange s'épaissit rapidement, il donne un produit brut pesant 5 grammes ; le point de fusion de ce corps est de 140° ; on le purifie et comme il ne présente pas les propriétés d'une acétylnaphtylamine chlorée pure, on le reprend par le perhydrol et l'acide chlorhydrique :

Acétylnaphtylamine + ou — chlorée.	4 gr. 50
Perhydrol	4 cc. 5
HCl	30 cc.

Ces doses de perhydrol et d'HCl ont été mises de quart d'heure en quart d'heure et en trois fois. On obtient 4 gr. 80 d'un produit fondant à 133°. D'autres essais faits dans des conditions légèrement différentes conduisent à des corps d'aspect homogène dont les points de fusion varient entre 132° et 140°. Ces différents produits sont très soigneusement lavés, puis on les fait cristalliser trois fois dans divers solvants (alcool fort, eau, alcool dilué). Deux dosages de chlore ont été faits sur deux d'entre eux. Ils donnent :

Matière	0 gr. 256
NO ³ Ag N/10.....	2 cc. 9
Cl correspondant	0 gr. 0102
Cl pour 100	3,98

Matière	0 gr. 223
NO ³ Ag N/10	5 cc.
Cl correspondant	0 gr. 0177
Cl pour 100	7,93

Cl calculé pour C¹⁰H⁶ClHNCO—CH³=17,48 %.

Il ne s'agit donc nullement de produits purs, mais sans doute de mélanges dans des proportions variables d'acétylnaphtylamine chlorée et d'acétylnaphtylamine. Il semble que ce soit des conditions de solubilités identiques qui nous aient empêché d'en faire la séparation.

Les essais de chloruration de la naphtylamine-β ont été tous négatifs.

Bromuration d'un corps hétérocyclique

Quinoléine

Les dérivés bromés connus de la quinoléine sont très nombreux. Ils ont été préparés et décrits dans la plupart des cas, pour la première fois, par CLAUS et ses élèves, FISHER, WELTER, etc. Nous ne pouvons qu'indiquer très sommairement les méthodes employées par ces chimistes pour préparer ces corps.

Une méthode simple et très générale consiste à utiliser la réaction de SKRAUPE. Au lieu de partir de l'aniline comme dans la préparation synthétique de la quinoléine, on part d'anilines mono- ou dihalogénées; on a ainsi des quinoléines mono- ou disubstituées dans des positions qui varient avec les positions de l'halogène sur le noyau de l'aniline qui a servi de point de départ.

Les diazoquinoléines permettent également de préparer des quinoléines bromées. Une aminoquinoléine, une bromoaminoquinoléine, une dibromoaminoquinoléine passant à l'état de diazoïque donnent respectivement par remplacement du groupe —N=N—X par Br des bromo, dibromo et tribromoquinoléines.

Une tribromoquinoléine peut encore se préparer par

chauffage d'une bromoquinoléine sulfonique avec du brome ou par chauffage du bromhydrate de dibromoquinoléine. Le chauffage d'un sel de quinoléine avec du brome donne des dérivés mono-, di- et trihalogénés; le produit de la réaction traité par l'acide chlorhydrique à chaud est débarrassé des composés riches en brome : on peut ainsi obtenir le dérivé monobromé pur.

L'addition de brome à une solution sulfocarbonique de quinoléine, donne d'après BEILSTEIN (10) de la tétrabromoquinoléine, l'action directe du brome donnerait d'ailleurs ce même corps. LUBAVIN (42) n'est pas aussi catégorique. Il reconnaît qu'à la température ordinaire le brome agit sur la quinoléine, mais que les produits qui se forment sont mal définis et incristallisables.

Par contre les vapeurs de brome convertissent la quinoléine en une tribromoquinoléine cristallisée. En plaçant sous une petite cloche, dans deux vases, deux parties de brome et une partie de base, et en abandonnant le tout jusqu'à volatilisation complète du brome, ce qui demande deux jours, LUBAVIN obtient des cristaux bruns baignant dans un liquide sirupeux jaune. Cette masse renferme de la tribromoquinoléine et un produit d'addition : l'alcool dissout la tribromoquinoléine et l'abandonne par évaporation sous forme d'aiguilles soyeuses, jaunâtres à point de fusion de 173°-175°; volatiles sans décomposition.

Bromuration par le mélange hydracide-eau oxygénée

Cette bromuration nous a conduit à des résultats assez différents :

Dans un premier essai nous voulions obtenir une quinoléine peu halogénée et nous avons mis une quantité d'acide bromhydrique juste suffisante pour obtenir un dérivé monobromé :

Quinoléine	7 cc. 14
HBr	3 cc. 5
H ² O ²	50 cc.

Au bout de peu de temps il se forme un précipité de couleur brune, d'aspect peu homogène. Comme ce précipité, une fois séché, fond à 52°, qui est le point de fusion d'une monobromoquinoléine décrite par CLAUS et TORNIER, on fait un dosage de brome :

Matière	0 gr. 280
NO ³ Ag N/10	21 cc. 7
Br correspondant	0 gr. 176
Br pour 100	62,85

Cette teneur en brome est intermédiaire entre celle d'une di- et celle d'une tribromoquinoléine (qui contiennent respectivement 57,78 et 65,57 de Br pour cent); mais le corps préparé contient peut-être aussi de la quinoléine à l'état de sel, car il est partiellement soluble dans l'eau et cette solution précipite par le nitrate d'argent en milieu azotique. Tout essai de purification est impossible : le corps mis au contact d'un solvant (alcool ou eau) et légèrement chauffé, se transforme en une huile qui précipite, et ne recristallise plus.

Un autre essai fut fait avec des doses triples d'HBr et d'H²O². Nous obtenions cette fois un précipité formé de cristaux de couleur rouge qui fondaient à 48° et ce point de fusion ne correspondant pas à celui d'une

tribromoquinoléine, le produit n'a pas été analysé plus longuement.

Un autre mélange ayant la composition :

Quinoléine	4 cc.
HBr	6 cc.
H ² O ²	40 cc.

nous a donné, *au bout de quelques instants*, un précipité formé *d'aiguilles blanches*. Nous avons surveillé attentivement la réaction et dès que nous avons vu un commencement de coloration rougeâtre du mélange, nous avons recueilli le précipité et nous l'avons lavé rapidement à l'eau distillée. Nous obtenions ainsi environ 1 gr. 50 d'un produit blanc, légèrement violacé, cristallisé en aiguilles fines. Ce corps était complètement insoluble dans l'eau; sa solution alcoolique ne troublait pas le nitrate d'argent : le brome était donc fixé dans un des noyaux. Le point de fusion a été trouvé égal à 117°.

Un premier dosage de brome nous donnait :

Matière	0 gr. 228
NO ³ Ag N/10	21 cc. 4
Br correspondant	0 gr. 172
Br pour 1000	75

Un deuxième dosage, peut-être moins exact en raison du faible poids de la prise d'essai, donnait :

Matière	0 gr. 088
NO ³ Ag N/10	7 cc. 9
Br correspondant	0 gr. 067
Br pour 100	76,10

Le taux de brome correspond à celui d'une quino-

léine pentabromée $C^9H^2Br^2N$ qui aurait une teneur en brome de 76,40 % : mais un tel corps n'est pas signalé dans les livres classiques que nous avons en mains.

Des essais de chloruration ont été négatifs et n'ont pas donné de précipité intéressant.

Bromuration de composés benzéniques polysubstitués

a) Corps ayant une fonction acide et une fonction nitrée

Acides nitrobenzoïques

Nous avons essayé de bromer les trois acides nitrobenzoïques isomères. Nous avons mis en présence pour chacun d'eux :

Acide nitrobenzoïque....	8 gr. 35
HBr	7 cc.
H ² O ²	100 cc.

Les acides, à cette concentration, ne sont pas entièrement solubles. Après l'addition de l'acide bromhydrique et de l'eau oxygénée, on constate que la quantité de corps non dissous n'augmente pas et que le contenu du ballon n'épaissit pas. D'ailleurs presque immédiatement se produit un dégagement de brome assez intense, mais comme il ne paraît pas altérer les corps

restant en suspension dans le ballon, on laisse la réaction se poursuivre. Au bout de deux mois, on filtre et on recueille la partie insoluble. On a ainsi trois corps pesant de 1 à 3 grammes et qui ont pour point de fusion :

Pour l'acide ortho.....	142°
— méta	183°
— para	170°

Si l'on compare ces points de fusion avec ceux des acides nitrobenzoïques :

Acide ortho.....	145°
— méta	186°
— para	176°

on peut conclure que l'on n'a pas obtenu un dérivé bromé et que les acides, que l'on avait mis au début, n'ont pas été sensiblement modifiés.

b) Corps ayant une fonction acide et une fonction amine

Acide paraminobenzoïque

Dans ce groupe nos essais ont porté sur l'acide paraminobenzoïque. Celui-ci peut se préparer à partir du toluène. Le toluène est transformé en nitrotoluène par action de l'acide nitrique. On distille et on refroidit fortement. On peut ainsi séparer le paranitrotoluène (solide) de l'ortho (liquide). Le nitrotoluène est transformé en acide paranitrobenzoïque par oxydation à l'aide du permanganate. De l'acide paranitrobenzoïque on passe à l'acide aminobenzoïque correspondant par réduction à l'aide de l'étain et de l'acide chlorhydrique.

Comme nous disposions d'acide paranitrobenzoïque, c'est à partir de lui que nous sommes parti pour préparer l'acide aminobenzoïque. Nous avons fait la réduction suivant une technique indiquée par M. FOURNEAU (29). Nous avons pris :

Acide nitrobenzoïque.....	16 gr. 7
Sulfate ferreux.....	195 gr.
Eau	400 cc.
Ammoniaque	Q. S.

L'acide est dissous dans 50 cc. d'ammoniaque concentrée et 50 grammes d'eau. Cette solution ammoniacale est versée par petites portions dans la solution bouillante de sulfate ferreux. On ajoute peu à peu assez d'ammoniaque pour rendre le milieu légèrement ammoniacal (environ 120 à 150 cc.). La solution devient brune et un précipité brun de sesquioxyde de fer se dépose. On filtre, on lave et on concentre au bain-marie au demi-volume. On filtre à nouveau et on précipite par l'acide acétique sans excès (10 cc.) environ. On essore le précipité et on lave avec le moins d'eau possible, enfin on le sèche. Par évaporation des eaux-mères, on recueille environ 2 grammes de produit. On a en tout 13 gr. 50 de cristaux que l'on fait recristalliser dans l'eau.

Dans les auteurs classiques que nous avons consultés nous n'avons pas trouvé de description d'un dérivé monobromé de cet acide. Il existe par contre un dérivé dibromé en 3.5. que BEILSTEIN et GEITNER (10) ont préparé et décrit. Ils paraissent d'ailleurs être les seuls à indiquer un mode de préparation de ce corps.

COPAL (22) dans un important travail paru en 1915 est amené à préparer de l'acide dibromoaminobenzoïque et ne signale que ces deux auteurs dont il adopte

la technique. Elle consiste à verser de l'eau de brome dans une solution chlorhydrique d'acide aminobenzoïque, encore cette opération est-elle assez délicate et si l'on ne verse pas l'eau de brome goutte à goutte, en faisant suivre chaque addition d'une légère agitation, on obtient un produit résineux. On ajoute le brome jusqu'à ce que le liquide surnageant se colore en brun ; le précipité que l'on obtient est un mélange d'acide dibromoaminobenzoïque et de tribromaniline. On traite par l'ammoniaque qui n'attaque pas la tribromaniline, mais transforme l'acide en sel soluble. On filtre la solution et on précipite par l'acide chlorhydrique. On a un précipité cristallin qui est lavé et séché. A cause de son insolubilité dans tous les solvants (à l'exception toutefois de la nitrobenzine où d'après COPAL il serait assez soluble) il est facile de le séparer de l'acide aminobenzoïque qui lui a donné naissance. L'acide dibromo-3-5-amino-4-benzoïque se comporte comme un acide fort et donne des sels bien cristallisés avec la plupart des bases.

***Bromuration par le mélange hydracide-
eau oxygénée***

Nous avons préparé ce corps de la façon suivante.
Nous avons mis en œuvre :

Acide paraminobenzoïque..	6 gr. 50
HBr	3 cc. 5
H ² O ²	50 cc.

Nous avons mis 3 cc. 5 dans l'intention d'obtenir un dérivé monobromé, mais au bout d'une heure aucune réaction ne s'étant produite nous avons ajouté :

HBr	3 cc. 5
-----------	---------

La réaction s'est alors déclanchée, puis s'est poursuivie lentement. Le lendemain, nous avons recueilli un précipité pesant 8 grammes environ, soit un rendement de 59 % environ calculé en dérivé dibromé.

Le produit brut répondait aux caractéristiques indiquées par BEILSTEIN et GEITNER : insolubilité dans les solvants habituels. Il charbonnait sans fondre vers 320° (COPAL indique qu'il fond à 330° en se décomposant). Un dosage de brome sur ce produit brut donnait :

Matière	0 gr. 276
NO ³ Ag N/10	19 cc. 9
Br correspondant	0 gr. 158
Br pour 100	57,25

Calculé pour $C^7H^5O^2NBr^2 = 54,25\%$.

Ces résultats nous indiquaient que le corps que nous avions préparé, n'était pas absolument pur, Nous l'avons purifié en le faisant bouillir dans de l'alcool à 90° et en filtrant. Toutes les impuretés passent en solution alcoolique. Le dosage de brome donnait alors :

Matière	0 gr. 351
NO ³ Ag N/10	24 cc. 2
Br correspondant	0 gr. 193
Br pour 100	54,98

Calculé pour $C^7H^5O^2NBr^2 = 54,25\%$.

Bromuration de corps ayant une fonction amine et une fonction acide éthérifiée

Ethers de l'acide paraminobenzoïque

Alors que nous n'avions pu obtenir de dérivé monobromé avec l'acide paraminobenzoïque, deux éthers de

cet acide nous ont donné des dérivés dont les teneurs en brome correspondent à celles de dérivés monohalogénés.

**Bromuration par
le mélange hydracide-eau oxygénée**

Nos essais ont porté sur l'*anesthésine* ou éther éthylique et sur l'éther butylique ou *scuroforme*. Les dérivés bromés de ces corps ne sont pas à notre connaissance signalés dans les auteurs classiques. Nous avons mis en présence :

Paraminobenzoate d'éthyle.....	5 gr.
HBr	3 cc.
H ² O ²	30 cc.

et :

Paraminobenzoate de butyle....	5 gr.
HBr	2 cc. 5
H ² O ²	30 cc.

Dans les deux cas, à cause de la réaction acide produite par la présence d'HBr, ces éthers-sels, alors qu'ils sont très peu solubles dans l'eau (1 pour 4.000 et 1 pour 8.000), se dissolvent. Au bout d'un quart d'heure commencent à se former de petits cristaux : la réaction se poursuit ensuite lentement. Au bout de 24 heures, on recueille les deux précipités : ceux-ci sont lavés à l'eau distillée jusqu'à ce que l'eau de lavage ne précipite plus sensiblement par le nitrate d'argent ; ils pèsent respectivement :

Anesthésine	4 gr. 90
Scuroforme	5 gr. 10

On recueille le filtrat, et au bout de 24 heures on

constate qu'il s'est encore formé des cristaux semblables aux premiers ; on recueille :

Anesthésine bromée	1 gr.
Scuroforme bromée	1 gr. 20

Soit au total 6 gr. 30 de dérivé bromé pour le scuroforme, c'est-à-dire un rendement de 97 %, et 6 gr. 10 pour l'anesthésine, c'est-à-dire un rendement de 90 % environ, calculé en dérivé monohalogéné.

Les points de fusion n'étaient pas très éloignés de ceux des corps dont on était parti :

Anesthésine bromée	90°	Anesthésine	87°
Scuroforme bromé.	63°	Scuroforme	57°

Ces deux corps donnent la réaction de la carbylamine. L'anesthésine bromée donne également une réaction de diazotation indiquée pour l'anesthésine. Si l'on dissout de l'anesthésine bromée dans de l'eau contenant de l'acide chlorhydrique, puis que l'on ajoute quelques gouttes d'une solution d'azotite de soude et d'une solution alcaline de β -naphtol ; il se produit une coloration rouge-cerise avec tendance au bleu, se transformant en orangé par acidification à l'acide chlorhydrique. Cette réaction est positive, mais moins intense qu'avec l'anesthésine.

Ces deux corps ne paraissent pas avoir perdu leurs propriétés anesthésiques : une parcelle d'anesthésine bromée placée sur la langue produit une sensation d'anesthésie ; de plus la solubilité semble légèrement augmentée.

Les dosages de brome donnent :

Anesthésine

Matière	0 gr. 222
NO ³ Ag N/10	9 cc. 25
Br correspondant	0 gr. 074
Br pour 100	33,33
Calculé pour C ⁹ H ¹⁰ O ² NBr = 32,78 %.	

Scuroforme

Matière	0 gr. 274
NO ³ Ag N/10	10 cc. 4
Br correspondant	0 gr. 083
Br pour 100	30,30
Calculé pour C ¹¹ H ¹⁴ NO ² Br = 29,05 %.	

Les chiffres trouvés pour le scuroforme sont un peu forts : il s'est sans doute formé un peu de dérivé dibromé par suite d'un léger excès d'acide bromhydrique.

**Aperçu général des résultats obtenus
par l'halogénéation à l'aide du mélange
hydracide-eau oxygénée**

Nous avons consigné dans le tableau suivant les résultats auxquels on arrive en appliquant la méthode d'halogénéation par l'eau oxygénée additionnée d'un hydracide. Ce tableau ne saurait nullement marquer un état définitif de la question, et il est probable qu'en modifiant les techniques, on arrivera à diminuer le nombre des essais négatifs et à généraliser la méthode.

Nous avons indiqué d'un signe + les essais positifs, d'un signe — les essais négatifs ; le signe (+) indique qu'il y a eu halogénéation, mais qu'il n'a pas été possible d'isoler le corps halogéné.

Fonctions	Corps	Formule	Bromu- ration	Chloru- ration
OH	Phloroglucine....	$C^6 H^4 \begin{cases} \text{OH} & (1) \\ \text{OH} & (3) \\ \text{OH} & (5) \end{cases}$	+	+
	Résorcine	$C^6 H^4 \begin{cases} \text{OH} \\ \text{OH} \end{cases}$	—	—
	Phénol ord.....	$C^6 H^5 - OH$	+	+
	Naphtol α	$C^{10} H^7 - OH$	—	—
	Naphtol β	$C^{10} H^7 - OH$	+	—
$\begin{cases} COOH \\ O H \end{cases}$	Acides oxybenzoïques	$C^6 H^4 \begin{cases} \text{OH} & (2) \\ COOH & (1) \end{cases}$	+	+
		$C^6 H^4 \begin{cases} \text{OH} & (3) \\ COOH & (1) \end{cases}$	+	+
		$C^6 H^4 \begin{cases} \text{OH} & (4) \\ COOH & (1) \end{cases}$	+	+
$\begin{cases} O H \\ NO^2 \end{cases}$	Paranitrophénol..	$C^6 H^4 \begin{cases} NO^2 & (4) \\ OH & (1) \end{cases}$	+	?
	Orthonitrophénol.	$C^6 H^4 \begin{cases} NO^2 & (2) \\ OH & (1) \end{cases}$	+	+ (inédit)
$\begin{cases} COOH \\ NO^2 \end{cases}$	Acides nitrobenzoïques	$C^6 H^4 \begin{cases} NO^2 & (2)(3)(4) \\ COOH & (1) \end{cases}$	—	—
$\begin{cases} COOH \\ NH^2 \end{cases}$	Acide aminobenzoïque	$C^6 H^4 \begin{cases} COOH & (1) \\ NH^2 & (4) \end{cases}$	+	?
$\begin{cases} COOR \\ NH^2 \end{cases}$	Ethers de l'acide aminobenzoïque	$C^6 H^4 \begin{cases} COOC^2 H^5 \\ NH^2 \end{cases}$	+	?
		$C^6 H^4 \begin{cases} COOC^4 H^9 \\ NH^2 \end{cases}$	+	?

Fonctions	Corps	Formule	Bromu- ration	Chloru- ration
$\left\{ \begin{array}{l} \text{N O}^2 \\ \text{N H}^2 \end{array} \right.$	Orthonitraniline .	$\text{C}^6 \text{H}^4 \begin{array}{l} \text{NO}^2 (1) \\ \text{NH}^2 (2) \end{array}$	+	+
	Métanitraniline...	$\text{C}^6 \text{H}^4 \begin{array}{l} \text{NO}^2 (1) \\ \text{NH}^2 (3) \end{array}$	+	+
	Paranitraniline...	$\text{C}^6 \text{H}^4 \begin{array}{l} \text{NO}^2 (1) \\ \text{NH}^2 (4) \end{array}$	+	+
	Dinitraniline	$\text{C}^6 \text{H}^3 \begin{array}{l} \text{NO}^2 \\ \text{NO}^2 \\ \text{NH}^2 \end{array}$	?	+
	Paranitrodiméthyl- aniline.....	$\text{C}^6 \text{H}^4 \begin{array}{l} \text{N} \begin{array}{l} \text{CH}^3 \\ \text{CH}^3 \end{array} \\ \text{NO}^2 (4) \end{array}$	+	+
	Nitrotoluidine....	$\text{C}^6 \text{H}^3 \begin{array}{l} \text{NH}^2 \\ \text{NO}^2 \\ \text{CH}^3 \end{array}$	+	+
NH-CO-CH ³	Acétanilide	$\text{C}^6 \text{H}^5 \text{-NH-COCH}^3$	+	+
	Acétylnaphtyl- amine α	$\text{C}^{10} \text{H}^7 \text{-NH-COCH}^3$	+	(+)
	Acétylnaphtyl- amine β	$\text{C}^{10} \text{H}^7 \text{-NH-COCH}^3$	+	—
	Acétyltoluidine...	$\text{C}^6 \text{H}^4 \begin{array}{l} \text{NH-COCH}^3 \\ \text{CH}^3 \end{array}$	+	+
	Phénacétine	$\text{C}^8 \text{H}^9 \text{O-NH-COCH}^3$	?	+
Corps hétéro- cycliques	Isatine.....	$\text{C}^6 \text{H}^4 \begin{array}{l} \text{CO} \\ \text{NH} \end{array} \text{CO}$	?	+
	Antipyrine.	$\text{C}^{11} \text{H}^{12} \text{ON}^2$	+	+
	Quinoléine	$\text{C}^9 \text{H}^7 \text{N}$	(+)	—

On pourra donc en tirer les remarques suivantes :
Par la méthode d'halogénéation au moyen du mélange hydracide et eau oxygénée, un corps aromatique comportant :

1° PHÉNOLS

- a) Une ou plusieurs fonctions OH, se chlore et se brome dans certains cas ;
- b) Une fonction OH et une fonction COOH, se chlore et se brome ;
- c) Une fonction OH et une fonction NO², se chlore et se brome.

2° ACIDES

- a) Une fonction COOH et une fonction OH, se chlore et se brome ;
- b) Une fonction COOH et une fonction NO², ne se chlore ni ne se brome ;
- c) Une fonction COOH et une fonction NH², se brome.

3° AMINES

- a) Une fonction NH², ne se chlore ni ne se brome ;
- b) Une fonction NH² et une fonction COOH, se brome ;
- c) Une fonction NH² et une fonction NO², se chlore et se brome ;
- d) Une fonction NH² et une fonction COOR, se brome ;
- e) Une fonction NH² transformée en NH-CO-CH³, se chlore et se brome.

4° CORPS HÉTÉROCYCLIQUES

Peuvent dans certains cas se chlorer et se brome (par exemple l'antipyrine, l'isatine, la quinoléine).

Conclusions

I. — L'action du mélange hydracide-eau oxygénée sur divers corps aromatiques à fonctions diverses nous a permis de préparer quelques dérivés bromés et chlorés de ces corps.

II. — Dans la catégorie des phénols, nous avons obtenu de premier jet et avec des rendements presque théoriques du tribromophénol pur. Nous avons également pu obtenir, avec des rendements moindres, du trichlorophénol et du monobromo- β -naphтол.

III. — Dans la catégorie des amines, et après acétylation du groupement fonctionnel, la bromuration des deux naphtylaminés isomères nous a donné de bons résultats. La chloruration apparaît possible, mais le protocole que nous avons suivi devra être modifié pour arriver à des résultats satisfaisants.

IV. — Le brome se fixe également sur la quino-
léine mais dans des proportions variables suivant la durée de la réaction et la quantité des réactifs mis en présence.

V. — Alors que les acides nitrobenzoïques ne peu-

vent être bromés ou chlorés, le traitement par l'acide bromhydrique et l'eau oxygénée de l'acide paraminobenzoïque nous donne un dérivé dibromé.

VI. — Deux éthers de cet acide, doués de propriétés anesthésiques, l'éther éthylique ou anesthésine et l'éther butylique ou scuroforme peuvent être également bromés. Nous avons obtenu un dérivé monobromé de chacun de ces deux corps.

<i>Vu :</i>	LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN,	LAULIER.
JEAN LEPINE.	

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 3 Juin 1927.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
GHEUSI.

Bibliographie

1. E. ABEL. — Kinetik der Wasserstoffsuperoxyd-jod-Reaction. *Zeit. physik. Chemie.* T. 96, p. 1-789, An. 1920.
2. ARMSTRONG. — Untersuchung über die Substitutiongesetze in der Naphtalenreihe. *D. Ch. G.*, T. 15, p. 206.
3. W. AUTENRIETH et P. MULINGHAUS. — Über das Verhalten Ester zu Fünffach-Brom und Chlorophosphor. *D. Ch. G. T.* 40, p. 744. An. 1907.
4. AUGER. — *Bull. Soc. Chim.*, T. 9, p. 409, An. 1911.
5. AUWERS-BUTTNER. — Action du brome sur la saligénine. *Lieb. Ann. Ch.*, T. 30 p. 30, p. 132-141, An. 1898.
6. BAMBERGER et HALTHAUSSE. — Über α -tetrahydronaphtylamin. *D. Ch. G.*, T. 21, p. 1786 et 1892. An. 1888.
7. BARRAL. — *Thèse Fac. Sciences de Paris*, 1895.
Bull. Soc. Chim., An. 1894, 1895, 1900.
8. BARTH et SCHROEDER. — *Monatsheft für Chemie.* T. 3, p. 799.
9. R. BÉNÉDIKT. — Sur le tribromophénol-brome et la tribromorésorcine-brome. *Bull. Soc. Chim.*, T. 33, p. 310, An. 1880, d'après *D. Ch. G.*, T. 12, p. 1005.
10. BEILSTEIN. — *Handbuch*, N° 80, p. 248.
BEILSTEIN et GEITNER. — *An. der Ch.*, T. 139, p. 11 et *D. Ch. G.*, T. 27, p. 513.
11. BIEDERMANN. — Sur le nitronaphtol. *Bull. Soc. Chim.*, T. 21, p. 36, An. 1875, d'après *D. Ch. G.*, T. 4, p. 1117, An. 1873.

12. E. BILLMAN et RIMBERT. — Etude sur l'acide hypobromeux.
Bull. Soc. Chim., T. 33, An. 1923.
13. BORODINE. — *Bull. Soc. Chim.*, T. 33, p. 245, An. 1904.
14. CAHOURS. — Acide tribromosalicylique. *Annales de Chimie et de Physique* (3), T. 23, p. 102.
15. CAÏN et NORMAN. — *Journ. Chem. Soc.*, T. 89, p. 69.
16. CANZONERI. — Sulla bibromonaphtalina dal β -naphtol.
Gazetta chim. italiana. T. 12, p. 425. An. 1882.
17. CAZENEUVE et MOREL. — Cours de Chimie organique.
18. CHANDELON. — Dosage du phénol par l'hypobromite de potassium. *Bull. Soc. Chim.*, T. 38, p. 116.
19. CHATTAWAY. — *J. Chem. Soc.*, T. 95, p. 863-873.
20. CLAUS et PHILLIPSON. — *J. pr. Ch.* (2), T. 43, p. 43-68.
21. COMMANDUCI et MARCELLO. — Sur les dérivés bromés de l'acide p. oxybenzoïque. *Bull. Soc. Chim.*, T. 32, p. 682, Ann. 1904, d'après *Gaz. Chim. ital.*, T. 32, p. 68, Ann. 1902.
22. S.-A. COPAL. — Transposition intramoléculaire dans les α -glycols. *Rev. trav. chim. des Pays-Bas*, T. 34, p. 115, An. 1915.
23. COSINER. — Bromacet- β -naphtalid und Derivät der β -naphthylamins. *D. Ch. G.*, T. 14, p. 58, An. 1881.
24. R. DATTA et BOUMIK. — Action du brome sur les dérivés sulfoniques par le chlore et préparation de dérivés 43, p. 303, An. 1921, et *Bull. Soc. Chim.*, T. 28, Année 1920.
25. R. DATTA et MITTER. — Remplacement des groupements sulfoniques par le chlore et préparation de dérivés chlorés organiques.. *Am. Chem. Soc.*, T. 41, p. 2028, An. 1919 et *Bull. Soc. Chim.*, T. 28, An. 1920.
26. DAVIS. — *Chem. Soc.*, T. 77, p. 38, An. 1900.
27. ERDMANN. — Action du chlore sur l'indigo. *Jour. fur Prak. Chem.*, T. 22, p. 272.
28. FAUST. — Composé tribromé du phénol. *Bull. Soc. Chim.*, T. 9, p. 234, An. 1868, d'après *Zeit. für Chem.*, T. 3, p. 12.
29. FOURNEAU. — Préparation des médicaments organiques, p. 291.

30. GAUTIER (A.). — *Bull. Soc. Chim.*, T. 30, p. 1196, An. 1905.
31. HOFMAN. — Action du chlore sur l'aniline. *Lieb. Ann. der Chem.*, T. 47, p. 69, An. 1843, et T. 52, p. 7, An. 1845.
32. HUGOUNENQ. — *Thèse Fac. Sciences*, Paris, 1890.
33. KOERNER. — Sur quelques produits de substitution de l'alcool phénylé. *Ann. der Chem.*, T. 87, p. 197.
34. KOPPERSCHAR. — Dosage du phénol. *Zeit. für analyt. Chem.*, T. 15, p. 223.
35. LAMPERT. — *J. für prak. Chem.* (2), T. 33, p. 371-393, et *Bull. Soc. Chim.*, T. 46, p. 733, An. 1886.
36. LANDOLT. — *D. Ch. G.*, T. 4, p. 770.
37. LASSAR-COHN et F. SCHULTZE. — Préparation de dérivés chlorés et bromés du phénol par action de BrOK et ClOK sur le salicylate dipotassique. *Bull. Soc. Chim.*, T. 36, p. 471, An. 1906, d'après *D. Ch. G.*, T. 38, p. 3294, An. 1905.
38. LAURENT. — Sur l'hydrate de phényle. *Annales de Chimie et de Physique*, T. 3, p. 211.
39. LÉGER. — Préparation du tribromophénol. *Bull. Soc. Chim.*, T. 3, p. 978, An. 1905.
40. LENSEN. — *J. prakt. Chem.*, T. 81, p. 279, An. 1860.
41. LEULIER (A.). — *Thèse pharm. sup.*, Lyon, 1923.
- Sur quelques dérivés chlorés et bromés obtenus à l'aide du mélange des hydracides correspondants et de l'eau oxygénée. *Bull. Soc. Chim.*, T. 35, p. 1325, An. 1924.
- Bromuration du paranitrophénol. *Bull. Soc. Chim.*, An. 1926, N° 1.
- Sur un nouveau procédé d'halogénéation. Application à la préparation de la 3-bromoacétylnaphtylamine. Comm. faite au Congrès de l'A. F. A. S. (juillet 1926), et *Bull. pharmac. de l'Est* (décembre 1926).
42. LIEBERMANN. — *Ann. der Chemie*, T. 183, p. 225-273.
43. LUBAVIN. — Action du brome sur la quinoléine. *Bull. Soc. Chim.*, T. 13, p. 177, An. 1876, d'après *Ann. der Chemie*, T. 45, p. 311.
44. MELDOLA. — On the constitution of the haloïds derivatives of naphthalene. *J. Chem. Soc.*, T. 47, p. 514, An. 1885.
- Bromuration de l'acet-naphtalide. *D. Ch. G.*, T. 11, p. 1906.

45. MEYER. — *Monatshefte für Chemie*, T. 36, p. 723, 1915.
46. OLIVIER. — Contribution à la connaissance du tribromophénol bromé. *Rec. tr. Chim. Pays-Bas*, T. 28, p. 354, An. 1909.
47. PIRIA. — Action du chlore sur la saligénine. *Ann. de physique et de chimie* (3), T. 14, p. 29.
48. PINET (L.). — *Thèse doct. pharm.*, Lyon 1927.
49. REVERDIN et KAUFMAN. — Sur quelques produits de substitution du carbonate et du phosphate de α - et de β -naphtol. *D. Ch. G.*, T. 27, p. 3049.
50. REVERDIN et CRÉPIEUX. — *D. Ch. G.*, T. 33, p. 682, An. 1887.
51. ROTHER. — Sur l'acétanaphtalide et quelques-uns de ses dérivés. *Bull. Soc. Chim.*, T. 17, p. 79, An. 1872, d'après *D. Ch. G.*, T. 17, p. 79, An. 1872.
52. SCHOLL et NORRI. — Préparation du chlorophénol par action de l'anhydride hypochloreux sur le benzène. *Bull. Soc. Chim.*, T. 24, p. 483, An. 1900, d'après *D. Ch. G.*, T. 63, p. 726, An. 1900.
53. SMITH. — *J. Chem. Soc.*, T. 35, p. 789, An. 1879.
54. VAN ERP. — Action du brome sur le nitroso-4-phénol. *Rec. tr. ch. des Pays-Bas*, T. 30, p. 270, An. 1911.
55. VAUBEL. — De la bromuration des phénols. *Zeit. für analyt. Chemie*, T. 25, p. 146, An. 1896.
56. VOGEL (M.). — Action du chlore sur le sulfophénate de potassium. *Bull. Soc. Chim.*, T. 4, p. 213, An. 1865, d'après *J. für prak. Chemie*, T. 25, p. 164, An. 1896.
57. WERNER. — Action du brome sur quelques dérivés du benzène. *Bull. Soc. Chim.*, T. 43, p. 372, An. 1885.
— Constantes physiques du bromophénol. *Bull. Soc. Chimie*, T. 43, p. 220, An. 1885.
— Substitution bromée à l'OH phénolique du tribromophénol. *Bull. Soc. Chim.*, T. 35, p. 310, An. 1881.
58. WEYL et CORNUBERT. — Les méthodes de la chimie organique, p. 954, T. 3.
59. WURTZ. — *Dictionnaire de chimie et suppléments*.
60. ZINCKE et GUITERS. — Action du brome sur le dioxydiphénylméthane. *Ann. der Chemie*, T. 363, p. 248-283.

TABLE DES MATIERES

Avant-propos.....	9
Introduction.....	11
Préliminaires.....	15
Bromuration et chloruration de corps à fonction phénolique :	
a) Phénol.....	27
b) Naphtols.....	42
Bromuration et chloruration d'amines acétylées :	
a) α Naphtylamine acétylée.....	50
b) β -Naphtylamine acétylée.....	52
Bromuration de la quinoléine.....	57
Bromuration de composés benzéniques polysubs- titués :	
a) Acides nitrobenzoïques.....	63
b) Acides paraminobenzoïque.....	64
c) Ethers éthylique et butylique de l'acide paraminobenzoïque.....	67
Tableau d'ensemble des résultats obtenus.....	71
Conclusions.....	75
Bibliographie.....	77

IMP. BOSC FRÈRES & RIOU

° 42, QUAI GAILLETON, 42 °

° ° ° ° ° LYON ° ° ° ° °

